



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O TRATAMENTO DA LEUCOPLASIA HOJE EM DIA

Trabalho submetido por
Corentin Aumont
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O TRATAMENTO DA LEUCOPLASIA HOJE EM DIA

Trabalho submetido por
Corentin Aumont
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. João Marques Penha

setembro de 2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero exprimir os meus melhores agradecimentos ao meu orientador, Prof. Doutor João Marques Penha, pela sua orientação, a acessibilidade e a paciência durante a redação desta monografia.

Um agradecimento muito especial aos meus pais Anne e Stéphane que me pressionaram da maneira certa, que tornaram tudo possível, que sempre acreditaram em mim, que me animaram quando estava errado. Eu nunca vou agradecer o suficiente.

Aos meus irmãos Timothée e Margot, pelo suporte e apoio que sempre me deu durante as várias fases do meu desenvolvimento e também durante esta minha passagem no Portugal.

A minha namorada Manon, que me apóia e me ajuda desde 7 anos a cada momento e quem nunca duvidou de mim.

Aos meus amigos de Marselha Simon, Théo, Maxime, Yoan, Thomas, Cyril, Mathieu e Jean René que sempre estiveram lá para mudar de idéia e me animar quando necessário.

A meu parceiro e meu amigo de quarto, Robin e Enzo, que estão presentes em todos momentos nos 4 últimos anos, que tornaram esses momentos ótimos e carregados de boas lembranças.

A meus amigos aqui, também vou-me sempre lembrar dos momentos que passamos juntos. Desde o início que pode contar com a vossa companhia e apoio passando pela sala de aula até as festas fantásticas.

Um obrigado a Egas Moniz e a Portugal por se terem tornado na minha segunda casa e me terem dado a oportunidade de crescer como pessoa.

Resumo

A gestão da leucoplasia também pode ser simplesmente um acompanhamento clínico e histológico rigoroso dessa lesão, consultas clínicas frequentes e biópsias incisionais sem qualquer intervenção ativa. Neste caso, o objetivo será fazer um diagnóstico de transformação maligna o mais cedo possível permitindo assim um melhor prognóstico.

De fato, foi demonstrado que o risco de transformação maligna era idêntico entre um grupo de pacientes que tinham sido submetidos a tratamento médico ou cirúrgico, com outro grupo sendo verificado apenas regularmente. Assim, pode haver um subgrupo de lesões leucoplásicas que se destinam a seguir uma transformação maligna, independentemente da terapia adotada, embora vieses possam ser levantados para este estudo, assim as lesões graves são as lesões tratadas, enquanto as lesões leves são as mais observadas.

Palavras-Chaves: Tratamento, Leucoplasia, oral, cirúrgico

Abstract

Management of leukoplakia can also be simply a strict clinical and histological monitoring of this lesion, frequent clinical appointments and incisional biopsies, without any active intervention. In this case, the goal will be to make a diagnosis of malignant transformation as early as possible, thus allowing a better prognosis.

In fact, it was shown that the risk of malignant transformation was identical between a group of patients who had undergone medical or surgical treatment, with another group that had only been regularly checked. Thus, there may be a sub-group of leukoplakic lesions that are intended to follow a malignant transformation, regardless of the therapy adopted, although biases may be raised for this study, such as the fact that severe lesions are more easily to the treated lesion group, while mild lesions are more easily observed.

Keyword: Treatment, Leucoplakia, oral, surgical

Résumé

Une prise en charge de leucoplasie peut aussi être simplement une surveillance clinique et histologique stricte de cette lésion, par des rendez-vous clinique fréquents et des biopsies incisionnelles, sans aucune intervention active. Dans ce cas, le but sera de pouvoir rendre un diagnostic de transformation maligne aussi précoce que possible, permettant ainsi un meilleur pronostic.

En effet, il fut démontré que le risque de transformation maligne était identique entre un groupe de patients ayant suivi un traitement médical ou chirurgical, avec un autre groupe n'ayant fait l'objet que de contrôles réguliers. Ainsi, il se pourrait qu'il existe un sous-groupe de lésions leucoplasiques qui sont destinées à suivre une transformation maligne, quelque soit la thérapie adoptée, bien que des biais puissent être soulevés pour cette étude, comme le fait que des lésions sévères soient plus facilement dirigées vers le groupe des lésions traitées, alors que des lésions légères soient plus facilement seulement observées.

Mots-clés : Traitement, Leucoplasie, oral, chirurgical

Lista de abreviaturas

OMS= Organização Mundial da Saúde

N/C= relação núcleo - citoplasma

NA= Área nuclear

ND= Diâmetro nuclear

CA= Área celular

LVP= Leucoplasia verrucosa proliferativa

DNA= Ácido desoxirribonucléico

CD8= Linfócitos T citotóxicos

CD4= Linfócitos T auxiliares

NK= Natural Killers cells

IL-2= Interleucinas-2

TFD= Terapia fotodinâmica

5-ALA= Ácido 5-aminolaevulíco

LPO= Leucoplasia Oral

CEC= Carcinoma Epidermóide Cutâneo

EUA= Estados Unidos de América

Vit C= Vitamina C

L-AA= Ácido L-ascóbico

Vit E= Vitamine E

AT= Alfa-tocoferol

Vit A= Vitamina A

AR= Ácido retinóico

DSMO= Sulfato de bleomicina em dimetilsulfóxido

KTP= Fosfato de potássio-titanil

nd :YAG=neodímio ítrio-alumínio-granada

AINEs= anti-inflamatório não esteroide

Índice de figuras

Figura 1: Imagem de uma leucoplasia	16
Figura 2: Imagem Líquen plano	16
Figura 3: Imagem candidíase oral	16

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Résumé	5
Lista de abreviaturas	7
Indice de figuras	9
1. Introdução	13
2. Desenvolvimento.....	15
2.1. Leucoplasia em geral.....	15
2.1.1. Definição	15
2.1.2. Epidemiologia	17
2.1.3. Clínica	19
2.1.4. Diagnóstico.....	21
2.1.5. Fatores de risco.....	23
2.2. Tratamento não cirúrgico	26
2.2.1. Imunoestimulação	26
2.2.2. Terapia fotodinâmica.....	26
2.2.3. Crioterapia.....	29
2.2.4. Licopeno.....	31
2.2.5. β -caroteno.....	33
2.2.6. Talidomida	34
2.2.7. Vitaminas	36
2.2.8. Fenretinida (4-HPR).....	37
2.2.9. Bleomicina	37
2.3. Tratamento Cirúrgico	38
2.3.1. Recessão com Bisturi	38
2.3.2. Eletrocauterização	39
2.3.3. Lasers	39
3. Conclusão	49
Bibliografia	51

1. Introdução

Leucoplasia é uma lesão com potencial de transformação maligna; e o seu tratamento só pode começar após um diagnóstico histopatológico definitivo. Uma biópsia é obrigatória e orientará o tipo de tratamento. O tecido biopsiado deve vir das áreas mais gravemente afetadas. Biópsias múltiplas e extensas podem ser necessárias. Quando a leucoplasia apresenta pelo menos estágio moderado displásico, é aconselhável destruir completamente ou remover a lesão. Para leucoplasias leves, a escolha terapêutica deve ser guiada pelo tamanho da lesão e a sua resposta a tratamentos mais conservadores, como a cessação do tabagismo. (Neville B.W 2002)

Embora não haja evidências científicas que o tratamento das leucoplasias previna o risco do desenvolvimento do carcinoma de células escamosas a longo prazo, parece seguro tratar todas as leucoplasias, como o epitélio, se é displásico ou não displásico (Van Der Waal 2010).

Devido ao mau prognóstico do cancro de células escamosas oral, é extremamente importante reduzir a morbimortalidade pela prevenção sistemática primária, secundária e terciária da leucoplasia e da eritroplasia. (Chatterjee S 2009).

2. Desenvolvimento

2.1. Leucoplasia em geral

2.1.1. Definição

A leucoplasia vem do grego leuko (que significa branco) e da plakia (que significa placa) (Neville BW 2002).

O termo "leucoplasia" recebeu muitas definições nas últimas décadas:

Para a OMS (1978) é uma mancha branca ou placa que não pode ser clinicamente ou histologicamente caracterizada por qualquer outra doença. Depois para OMS (1997) vai ser uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada por qualquer outra lesão definível. A leucoplasia deve ser usada para reconhecer manchas brancas de risco questionável, excluindo outras patologias conhecidas que não têm um risco aumentado de cancro (Warnakulasuriya e al (2007)

Segundo Warnakulasuriya et al, o novo conceito de leucoplasia (Figura 1) reconhece lesões brancas com o risco duvidoso de ser uma leucoplasia bucal, excluindo qualquer outra patologia ou distúrbio conhecido que não apresenta risco potencial de malignidade, como candidíase (Figura 3), lúpus eritematoso, líquen plano (Figura 2), queratose peluda, fricção, estomatite nicotínica e leucoedema.

Estas últimas condições devem primeiro ser eliminadas antes que um diagnóstico de leucoplasia possa ser feito (Neville B.W. 2002).



Imagem de uma leucoplasia (Figura 1) : http://fr.medicine-worlds.com/stovr0_lejkoplakiya-polosti-rta.htm



Imagem Líquen plano (Figura 2): <https://www.dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/cel110/lesions-de-surface-blanches>



Imagem candidíase oral (Figura3): <https://solution-candidose.info/les-symptomes-de-la-candidose-buccale/>

A leucoplasia é um termo puramente clínico, sem especificidade histológica (pode corresponder a atrofia, hiperplasia ou displasia). De evolução variável, apresenta um potencial de transformação maligna (Ben Slama 2010).

Como a maioria das lesões brancas, a sua cor provém de um espessamento da camada queratinizada, que aparece branca quando está húmida, ou um espessamento da camada espinhosa (camada de Malpighi) que então mascara a vascularização subjacente do tecido conjuntivo. (Ben Slama 2010)

2.1.2. Epidemiologia

Embora as leucoplasias sejam consideradas lesões pré-malignas, as características histopatológicas de um epitélio displásico são encontradas apenas em 5 a 25% dos casos. As leucoplasias foram classificadas como lesões pré-malignas, porque em mais de um terço dos carcinomas orais a leucoplasia está presente na vizinhança imediata (Neville BW 2002) (Ben Slama 2010)

No entanto, o carcinoma pode se desenvolver em outro local, independentemente da lesão leucoplásica (Van der Waal 2010).

A leucoplasia é, de longe, a forma mais comum de lesão pré-malignas oral (85%). Afeta 3% dos adultos caucasianos (70% dos quais são homens, exceto em áreas onde as mulheres usam mais produtos de tabaco do que os homens).

Embora o número de casos relatados de leucoplasia seja maior do que no passado, isso parece ser mais devido à atenção diagnóstica dos profissionais do que a uma maior prevalência da doença (Neville B.W. 2002).

De 2003 a 2005: A prevalência de leucoplasia foi estimada em 1,49% a 2,60% da população global e acredita-se que seja maior nos homens do que nas mulheres (3,22/1). Com base nesses dados, a taxa de incidência bruta de cancro oral atribuível à leucoplasia é relatada como entre 6,2 e 29,1 por 100.000, sugerindo que o número total de casos de cancro bucal é provável subestimado (Petti S. 2003)

Em 2009: uma taxa de transformação maligna anual de 1% parece ser uma aproximação realista quando todos os tipos de leucoplasias são levados em conta, uma prevalência de 2% de leucoplasia no mundo levaria a uma incidência de carcinoma de células escamosas de 20 por 100.000 por ano, obviamente muito importante. Parece, portanto, que a prevalência de leucoplasia é inferior a 0,5%. (Van der Waal 2009)

Em 2010: A prevalência global de leucoplasia recuperou para 2003 em 2% (Van der Waal 2009).

No norte de Ohio, as lesões orais classificadas em 2010 mostram que 36,6% dessas lesões são brancas, e que leucoplasias e eritroplasias são observadas em 1% dos rastreados; essas pessoas não sabiam que tinham essas lesões. (Demko CA and co 2009)

A etiopatogenia da leucoplasia oral compreende duas grandes categorias: leucoplasia oral de etiologia desconhecida ou idiopática e leucoplasia associada ao tabagismo (Atkinson JC 2008).

A leucoplasia ocorre mais frequentemente em homens mais velhos e a sua prevalência aumenta com a idade (Atkinson JC 2008).

A leucoplasia geralmente ocorre em pacientes com 40 anos de idade ou mais. A prevalência aumenta rapidamente com a idade, especialmente para os homens. Assim, 8% dos homens com mais de 60 anos são afetados por esta infecção.

Uma semelhança deve ser notada entre a idade média da leucoplasia e aquela quando o cancro bucal é observado; no entanto, estudos indicam que a leucoplasia ocorre em média 5 anos antes do cancro de células escamosas. 70% das leucoplasias orais são encontradas no lábio vermelho, mucosa vestibular e gengiva.

As lesões localizadas na língua, no vermelhão do lábio e no assoalho da boca são, em mais de 90% dos casos, displásicas ou malignas. Uma lesão leucoplásica muda com o tempo. (Neville BW 2008).

2.1.3. Clínica

Nos parâmetros morfométricos do epitélio normal, há um aumento no tamanho do núcleo e citoplasma das camadas parabasais para a camada espinhosa. Isso pode ser devido à absorção de água e nutrientes; eles são orientados ao longo de seu eixo longitudinal paralelo à lâmina basal. (Raju Ragavendra T 2010)

A relação núcleo - citoplasma (N / C) diminui em direção à camada espinhosa, demonstrando um aumento maior do volume citoplasmático do que o aumento do volume nuclear.

Os volumes celulares e nucleares são maiores na mucosa gengival do que na mucosa oral. Assim, as comparações devem ser feitas apenas entre células do mesmo local de extração.

Ao comparar a leucoplasia - epitélio normal, todos os parâmetros aumentam da mucosa normal para diferentes estágios de gravidade da displasia. Portanto, é importante conhecer a origem da amostra oral ou gengival antes de análise.

O tamanho celular das células parabasais é aumentado em todas as lesões brancas em comparação com a mucosa normal. No entanto, as células da camada espinhosa mostram uma ligeira diminuição no tamanho das células. Além disso, ao nível da camada espinhosa, ocorre uma redução gradual no tamanho das células entre mucosa normal, contusão submucosa oral, leucoplasia, displasia e carcinoma.

Área nuclear (NA), diâmetro nuclear (ND) e N / C são significativamente diferentes da mucosa normal, independentemente do estágio da displasia, mas não são significativamente diferentes entre os dois estágios da displasia. Essa diferença é significativa apenas no nível nuclear, porque no nível celular, a diferença não é significativa.

O aumento da área nuclear e da área celular (CA) é maior na mucosa oral do que na mucosa gengival.

Alguns fatores podem afetar os valores morfométricos: o tempo de fixação, o tipo de tecido explorado. Isso deve ser levado em consideração para o desenvolvimento de um padrão de estudo morfométrico. (Raju Ragavendra T 2010)

De acordo com os estudos prospectivos, 4% das leucoplasias desenvolvem-se em carcinomas de células escamosas após uma primeira demonstração.

Essa taxa pode parecer baixa já que muitos casos são tratados no início da investigação.

Neste contexto, especialmente porque há variações nas definições diagnósticas e períodos de observação dos estudos prospectivos que confundem a leitura dos dados.

Embora a taxa acima não seja portanto muito confiável, recorde-se que os estudos mostraram, no entanto, que a transformação carcinomatosa geralmente ocorre 2 a 4 anos após o início da leucoplasia, mas também pode aparecer apenas ao final de alguns meses ou mesmo décadas depois. Esta transformação é independente da idade (Neville BW2009).

Uma taxa de transformação maligna anual de 1% parece ser uma aproximação realista quando se considera todos os tipos de leucoplasia. Mas essa taxa é muito maior para a leucoplasia não homogênea, incluindo a Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP). (Van Der Waal 2010)

Independentemente da gravidade clínica da leucoplasia, a displasia pode-se desenvolver. No entanto, o potencial de transformação maligna será diferente. A leucoplasia raramente se tornará maligna sem apresentar alterações clínicas. A leucoplasia grossa e homogênea apresenta risco de transformação maligna em 1 a 7% dos casos.

Se a superfície da leucoplasia for granulosa ou verruciforme, a taxa de transformação maligna será entre 4 e 15% (Neville B.W. 2002).

Na presença de eritroleucoplasia, o potencial médio de transformação maligna é de 28%, mas as taxas variaram de 18% a 47% de acordo com os diferentes estudos.

Em resumo, quanto mais grave a lesão clínica maior o risco de transformação maligna (Van der Waal 2010).

2.1.4. Diagnóstico

2.1.4.1. Histopatologia

O exame histopatológico da leucoplasia é hoje em dia sempre o melhor método recomendado para fazer um diagnóstico de transformação maligna. (Neville BW 2002)

Técnica: biópsia com bisturi. Quando uma biópsia não é realizada como um teste de primeira linha para uma observação do curso da lesão após a eliminação do fator de risco (um resultado médio de 2 a 4 semanas), ela deve ser realizada ainda mais se a leucoplasia for muito extensa ou multifocal (às vezes pode exigir anestesia geral). Na leucoplasia não homogênea, uma biópsia incisional pode não ser representativa do resto da lesão; em casos de pequena leucoplasia (menos de 2-3 cm), uma biópsia excisional poderia ser considerada (Van der Waal I 2009).

Os carcinomas de células escamosas orais invasivos são muitas vezes precedidos por lesões pré-malignas clinicamente irreconhecíveis como leucoplasia ou eritroplasias, mas o seu tratamento permanece controverso: se que pode mover-se em direcção a excisão cirúrgica invasiva para impedir alteração maligna, tratamento médico conservador ou técnicas de observação. Não há um padrão amplamente aceite para chegar a uma decisão na prática clínica, como a base de evidência é fraca e há incerteza sobre a investigação, diagnóstico e tratamento. A taxa de transformação maligna da leucoplasia bucal descrita na literatura varia de menos de 1% a mais de 40%. (Thompson PJ 2009)

Lesões multifocais afetam 3 a 24% dos pacientes. Para essas lesões multifocais, a natureza, a distribuição e a localização anatômica precisa são registradas num diagrama e num mapa oral padrão. É o mapeamento do terreno canceroso. A cavidade oral é um terreno onde a exposição a fatores carcinogênicos pode causar múltiplas lesões pré-cancerosas que podem se desenvolver simultaneamente ou não. (Thompson PJ 2009)

2.1.4.2. Anatopatologia

2.1.4.2.1. Queratina

A leucoplasia é caracterizada por hiperqueratose, com ou sem espessamento da célula escamosa subjacente (acantose). Algumas leucoplasias apresentam hiperqueratose superficial, num epitélio nascido ou atrofiado. Frequentemente, há um número variável de células características da inflamação crônica na conjuntiva subjacente. A camada queratinizada pode ser paraqueratina (hiperparaqueratose) ou ortoqueratina (hiperortoqueratose) ou uma combinação de ambas. Com paraqueratina, não há camada granular e os núcleos epiteliais são retidos na camada queratinizada. Com a ortoqueratina, o epitélio possui uma camada de células granulares e os núcleos são perdidos na camada queratinizada.

A leucoplasia verruciforme apresenta crescimento superficial papilar ou pontiagudo, com queratina variável e forma um plexo de grandes cristas cegas (Neville BW 2002).

2.1.4.2.2. Displasia

A maioria das lesões leucoplasicas biopsiadas não apresenta displasia. A displasia é encontrada em 5 a 25% dos casos, se todos os locais orais são levados em consideração.

A displasia, quando presente, normalmente começa nas porções basal e parabasal do epitélio. Quanto mais o epitélio se torna displásico, mais mudanças atípicas no epitélio se estenderão para toda a espessura do epitélio. (Neville BW 2002)

2.1.4.3. Prognóstico histopatológico

Histopatologicamente, as estimativas da taxa de transformação maligna são desconhecidas, porque muitas lesões displásicas são removidas completamente. Assim, a sua evolução natural sem intervenção não pode ser totalmente apreciada.

No entanto, lesões diagnosticadas como displasias moderadas têm um potencial de transformação maligna de 4 a 11%, e aquelas diagnosticadas como displasias graves têm um potencial de transformação maligna entre 20 e 35%.

O cancro geralmente se desenvolve dentro de 3 anos após o diagnóstico displásico, mas pode aparecer muito mais tarde. Além disso, uma displasia em cada três vai reaparecer apesar de uma excisão completa (Neville B.W. 2002).

2.1.5. Fatores de risco

2.1.5.1. Tabaco

O crescimento de leucoplasia parece estar estritamente associado ao tabagismo (mais de 80% dos pacientes com leucoplasia são fumadores). Grandes fumadores têm lesões maiores e mais numerosas, principalmente após vários anos de tabagismo. Além disso, a cessação do tabagismo regularmente leva a uma diminuição ou mesmo desaparecimento das lesões no ano seguinte ao desmame (Neville BW 2002).

A prevalência de leucoplasia é maior entre fumadores que não fumadores; uma relação dose-resposta foi comprovada (Vladimirov DS 2009).

O efeito carcinogénico do fumo do cigarro é em grande parte devido aos vários agentes químicos mutagénicos que ele contém. O fumo do cigarro pode condicionar

mutações genéticas, aberrações cromossômicas, micronúcleos, trocas de cromatina irmã, ruturas de fitas de DNA e oxidação do DNA.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos no fumo do cigarro ou nos metabolitos do álcool são antecessores de agentes químicos que promovem o risco de cancro (Chatterjee S 2009).

O impacto do tabagismo é maior para homens do que para mulheres. Neste último, apenas o consumo importante (mais de meio maço por dia) está correlacionado com o crescimento de leucoplasia.

O uso do tabaco tem um efeito dependente da dose para o desenvolvimento de leucoplasias (Yang YH 2010).

2.1.5.2. Nozes de betel / Nozes de areca

Há um aumento marcante no risco de desenvolver leucoplasia a partir do consumo de mais de 10 nozes de betel por dia. No entanto, o risco está presente assim que um consome pelo menos uma noz de betel por dia, ou que é consumido por mais de um ano.

O risco de desenvolver leucoplasia aumenta com a frequência de fixação, o número de anos de consumo, bem como com o total acumulado de consumo.

Além disso, quando o consumo diário total é maior que 10, a probabilidade de desenvolver leucoplasia também aumenta. Finalmente, o impacto morbido do consumo de noz de betel é maior nas mulheres do que nos homens (Yang YH 2010).

2.1.5.3. Álcool

O álcool parece ter uma forte sinergia com o consumo de tabaco durante o desenvolvimento de lesões bucais, mas a absorção de álcool por si só parece não ter correlação com essas lesões.

Pessoas que usam regularmente colutórios alcoólicos têm um desenvolvimento de placas mucosas da boca acinzentadas, não consideradas verdadeiras leucoplasias (Neville BW 2002).

Não há associação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de lesões únicas ou múltiplas (Hamadah O 2009).

As bebidas alcoólicas, que atuam localmente, permitem que outros carcinógenos passem diretamente para as células-alvo. Sistemáticamente, o álcool leva ao metabolismo celular diminuído, produzindo imunodeficiência relativa. (Chatterjee S 2009)

2.1.5.4. Sanguinaria (Cornus Sanguinea)

O uso de creme dental ou colutórios contendo extratos da planta sanguinaria pode aumentar o risco de desenvolvimento de leucoplasia verdadeira: queratose associada à sanguinaria. A leucoplasia geralmente está localizada no vestíbulo maxilar ou na mucosa alveolar maxilar.

A displasia pode ser observada, mas sua transformação em cancro permanece incerta. Parar o fluxo sanguíneo não leva sistematicamente ao desaparecimento da leucoplasia, que pode persistir por vários anos. (Neville BW 2002)

2.1.5.5. Radiação ultravioleta

A leucoplasia do vermelhão do lábio inferior pode ser desencadeada pela exposição à radiação ultravioleta. Esta leucoplasia está associada à quiral actínica. Pacientes imunocomprometidos (especialmente pacientes transplantados) são propensos ao desenvolvimento de leucoplasia e carcinoma de células escamosas do vermelhão do lábio inferior. (Neville BW 2002)

2.1.5.6. Eliminação do fator de risco

Algumas leucoplasias relacionadas ao tabagismo, se não apresentam displasia, ou que este último é menor, podem desaparecer ou diminuir de tamanho dentro de 3 meses após o início da cessação do tabagismo; assistência de retirada e aconselhamento mínimo ao paciente é necessário. (Neville BW 2002)

A gestão da leucoplasia começa com a eliminação do fator etiológico predisponente. A leucoplasia homogénea, com ou sem discreta displasia, especialmente se estiver localizada no nível do pavimento da boca, pode desaparecer dentro de 2 a 3 meses após a cessação do tabagismo. (Laskaris G 2000)

A cessação do tabagismo é parte integrante do tratamento de lesões orais pré-malignas. (Vladimirov BS 2009)

2.2. Tratamento não cirúrgico

2.2.1. Imunoestimulação

CD8 e NK aumentam significativamente apenas quando a lesão é maligna; indivíduos normais e com lesões pré-malignas não apresentam aumento significativo de CD8 e NK. Este baixo número de células imunitárias no microambiente peri-tumoral pode desempenhar um papel na possibilidade de diferenciação para uma lesão maligna. Com mais conhecimento e uma visão geral, pode-se considerar o desenvolvimento de uma terapia baseada na imunoestimulação.

Assim, a injeção local de interleucina-2 (IL-2) pode modular a densidade de CD8, CD4 e macrófagos no cancro de células escamosas. Como o cancro de células escamosas oral é de fácil acesso e parece responder à imune-estimulação, pode ser um bom candidato para imunoterapia. (Zancote E 2010)

2.2.2. Terapia fotodinâmica

É um tratamento eficaz de lesões pré-malignas humanas. É não-invasivo, bem tolerado pelos pacientes, pode ser usado repetidamente sem acúmulo de efeitos secundários e resulta em formação de cicatriz residual limitada. (YU C-H 2009)

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma ferramenta não cirúrgica que utiliza fotossensibilizadores que se acumulam seletivamente nos tecidos-alvo antes da emissão de luz. Para introduzir a fototerapia dinâmica, contar com um estudo da Pietruska M e cols. Este é um estudo clínico para avaliar clinicamente a eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento da leucoplasia oral. (Pietruska M 2014)

De acordo com Pietruska e al, este estudo consiste em observar mais de perto a evolução da leucoplasia em um número específico de pacientes-controle. Para realizar este estudo, foi necessário um total de 23 pacientes, todos com idade entre 21 e 79 anos.

Neste estudo, a terapia foi realizada utilizando um fotossensibilizador Photolon® contendo 20% de e6-cloro e 10% de dimetilsulfóxido e um laser semiconductor.

A partir do momento em que as 10 sessões de terapia foram realizadas, observa-se uma consequente diminuição do tamanho total das diversas lesões leucoplásicas, com redução de mais de 50% das lesões no total de pacientes.

Podemos notar que no conjunto de pacientes, alguns números foram totalmente curados, outros só parcialmente e por fim últimos infelizmente, certos pacientes não melhoram. Graças a este estudo, pode-se concluir que a terapia fotodinâmica pode ser útil na prática clínica, em fato, leva numa redução do tamanho das lesões de quase 50% dos pacientes. (Pietruska M 2014)

Segundo Vohra et al., em seu relato, indicam que estratégias não cirúrgicas para a gestão de lesões pré-malignas orais (como aplicação tópica de drogas) podem ser efetivas a curto prazo, uma vez que uma alta taxa de recidiva foi relatada. observado em ressecções cirúrgicas. (Vohra F 2015)

Além disso, também foi relatado que as cirurgias aumentam a morbidade e a formação de tecido cicatricial.

Nesta revisão, os estudos revistos concordam que entre 27% e 100% das lesões pré-malignas da boca exibem remissão completa com terapia fotodinâmica; uma resposta parcial foi relatada em 5 a 50% das lesões; e 0-25% das lesões não tiveram resposta da TFD. (Vohra F 2015)

As taxas de reincidência variam de 0 a 36%. As taxas de recorrência entre os fumadores após o tratamento foram 19-27%. A conclusão é que a terapia fotodinâmica é um tratamento útil no tratamento de lesões pré-malignas. Entretanto, outros fatores contribuintes, como tamanho da lesão, potencial displásico, consistência, tabagismo e hábitos alcoólicos, desempenham papel importante no sucesso da TFD (Vohra F 2015).

De acordo Jerjes W e colegas realizaram um estudo prospectivo de 147 pacientes consecutivos com lesões orais potencialmente malignas tratadas por iluminação da superfície, utilizando Ácido 5-aminolaevulíco (5-ALA) como um fotossensibilizador ou mTHPC. (Jerjes W 2011)

Os pacientes tiveram um acompanhamento de aproximadamente 7,3 anos em média. Leucoplasias homogêneas foram identificadas em 55 pacientes, leucócitos não homogêneos em 73 pacientes e 19 com eritroplasma.

Displasias moderadas foram observadas em 33 pacientes, 63 com displasia grave e 32 com diagnóstico histológico de carcinoma in situ. 119 de 147 pacientes (81%) tiveram remissão completa das lesões. (Jerjes W 2011)

Com estes dados clínicos, o artigo conclui que a TFD com 5-ALA e / ou mTHPC oferece uma alternativa eficaz no tratamento de doenças potencialmente malignas da mucosa oral. 126 pacientes (85,7%) relataram dor leve a moderada na área de tratamento. 22 pacientes (15%) relataram fotossensibilidade leve a moderada da pele. (Jerjes W 2011)

A taxa de recorrência foi de 11,6% e não foi associada à localização ou gravidade da displasia epitelial. Em 11 pacientes, foi observada transformação maligna

em lesões localizadas da língua e do assoalho da boca. No estudo, eles acham que taxas mais altas de remissão podem ser alcançadas com o uso de TFD.

Os resultados deste estudo são comparáveis àqueles obtidos por outros tipos de tratamentos para este tipo de lesão, mas o risco de cicatrização, perda de volume e danos nos nervos são muito menos importantes com esta técnica. (Jerjes 2011)

Atualmente, há evidências insuficientes para sugerir que isso reduz ainda mais as taxas de recorrência ou de transformação maligna em comparação aos tratamentos convencionais com cirurgia ou laser (Jerjes 2011).

Segundo Green e al., foi demonstrado que com a terapia fotodinâmica, 90% das lesões orais apresentaram remissão completa com grande satisfação para os pacientes (Green B 2013).

A cicatriz residual é pequena e este tratamento não invasivo é mais aceitável para os pacientes do que outros tratamentos invasivos (YU C-H 2009).

2.2.3. Crioterapia

De acordo com YU e Co (2014) é definida como uma aplicação terapêutica de temperaturas extremamente baixas, que destrói os tecidos tratados com ele. A crioterapia é um procedimento simple, seguro, fácil, conservador e aceitável para algumas lesões benignas e pré-malignas da mucosa bucal.

Tem várias vantagens, incluindo a ausência de sangramento, uma incidência muito baixa de infecções secundárias e uma relativa falta de cicatrizes e dor. (YU C-H 2014)

Segundo Yu e Co (2014), existem dois sistemas de aplicação de crioterapia: o sistema fechado, que requer instrumentos de aplicação a frio diretamente na superfície da lesão (mais precisos e mais caros, úteis em pequenas lesões); ou o sistema aberto, que é obtido pela aplicação direta do frio com um cotonete ou vaporizador portátil (é

mais difícil manter uma temperatura baixa e constante na lesão, útil em lesões grandes) (Yu C-H 2014).

Imediatamente após a crioterapia, hiperémia e edema podem ser notados no nível da lesão tratada. Inchaço e formações bolhosas estão presentes por 2 a 3 dias. Aparece necrose superficial, coberta por uma camada de pseudomembrana amarelada. As superfícies tratadas são re-epitelizadas em 10 a 14 dias.

A maioria das lesões cicatriza em 2 semanas sem complicações. Nenhuma lesão mostrou infecção secundária após o tratamento. (YU C-H 2014)

Aplicação tópica de colino salicilato gel pode controlar a dor pós-operatória; entretanto, quase 30% dos pacientes necessitam de analgésico sistêmico adicional (paracetamol).

A crioterapia aberta é uma técnica mais conservadora que a fechada, daí o maior número de consultas antes de atingir a remissão completa, pois é impossível manter uma temperatura baixa constante. Além disso, a sucção importante para a evacuação de fumo provoca uma evaporação mais rápida do azoto líquido. A destruição dos tecidos lesionais é, portanto, mais lenta. (YU C-H 2009)

Finalmente, o tecido não é removido imediatamente, mas após a criocirurgia, por necrose. A profundidade do tratamento, portanto, não é perfeitamente controlada. (Van Der HEM PS 2005)

Comparação entre a terapia fotodinâmica e a crioterapia

O procedimento realizado no estudo de Kawczyk-Krupka et al. foi de congelar as lesões com sonda de contato e azoto líquido a -89 °C. Neste estudo, um grupo de 48 pacientes com leucoplasia oral tratado com o TFD e um outro grupo de 37 pacientes com crioterapia. (Kawczyk-Krupka 2012)

No primeiro grupo, remissão completa foi observada em 35 pacientes (72,9%), com 13 recidivas (27,1%) durante os 6 meses de seguimento. No segundo grupo, a remissão completa ocorreu em 33 pacientes (89,2%), com recidivas em 9 pacientes (24,3%).

Os tempos de cicatrização foram de aproximadamente 2 semanas, com um máximo de 3 semanas, dependendo da saúde geral do paciente e da eliminação de irritantes locais.

A dor sentida pelos pacientes após a crioterapia foi significativamente maior do que a experimentada após a terapia fotodinâmica. (Kawczyk-Krupta 2012)

O tempo de tratamento na terapia fotodinâmica foi significativamente maior do que na crioterapia, o número de procedimentos realizados para o grupo terapia fotodinâmica foi superior ao da crioterapia e o número de eventos adversos foi significativamente menor no TFD.

Alguns autores afirmam que a terapia fotodinâmica proporciona melhores resultados estéticos e também é mais bem tolerada pelos pacientes (Kawczyk-Krupta 2012).

A análise dos dois grupos revelou que não houve diferença significativa no resultado pós-operatório de ambos os procedimentos.

No entanto, a terapia fotodinâmica oferece a possibilidade de tratar lesões multifocais em uma única sessão, enquanto a crioterapia requer múltiplas sessões. (Kawczyk-Krupta 2012)

2.2.4. Licopeno

De acordo com Lu R, o licopeno é um pigmento natural sintetizado por plantas e micro-organismos, mas não por animais. Tomates e produtos de tomate contêm mais de 85% desta substância nos alimentos. (Lu R 2011)

Mais precisamente, de acordo com Sonia Gupta et al, pertence à família dos carotenoides lipossolúveis, descoberta por Ernest e col em 1959.

Em conexão com o artigo de Lu R, o licopeno é atualmente objeto de muitos estudos sobre sua atividade antioxidante e seu papel potencial na prevenção e tratamento de doenças crônicas, incluindo cancro, doenças cardiovasculares, patologias neuro-degenerativas. e doenças ósseas, o tratamento de certas doenças da cavidade bucal, incluindo cancro e lesões pré-malignas (Lu R 2011).

Muitos estudos epidemiológicos coincidiram com a alegação de que o alto consumo de tomates na dieta reduziria o risco de cancro, embora seus mecanismos de bioatividade permaneçam desconhecidos. A principal hipótese atual é que o licopeno, um dos antioxidantes mais eficazes (duas vezes mais eficaz que o β -caroteno e dez vezes mais do que a vitamina E), é capaz de proteger contra o cancro, porque o stress oxidativo pode danificar macromoléculas (proteínas, carboidratos, lipídios e DNA) e pode estar envolvido no processo de carcinogénese (Lu R 2011).

Nagao e Cols estudaram 48 pacientes com leucoplasia oral para investigar a relação entre leucoplasia oral e níveis séricos de micronutrientes.

Os níveis de licopeno e β -caroteno no soro dos pacientes foram significativamente menores do que no grupo controle. Os autores sugeriram que o aumento dos níveis de ambos os micronutrientes poderia proteger os pacientes de desenvolver lesões. (Nagao 2000)

Gupta e Cols usaram um questionário de frequência alimentar para estimar a relação entre a ingestão de nutrientes e a prevalência de leucoplasia oral. Eles observaram que o consumo de tomate teve o mais forte efeito protetor contra a leucoplasia em comparação com outros fatores dietéticos. (Gupta S 2015)

No estudo de Singh M e Cols., avaliou a eficácia do licopeno na remissão das leucoplasias orais; 58 pacientes com leucoplasia oral foram estudados.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos e receberam 8 mg (grupo A), 4 mg (grupo B) ou placebo (grupo C), respetivamente. O tratamento foi iniciado por 3 meses e os indivíduos foram seguidos por mais dois meses.

Os achados clínicos foram de aproximadamente 80% de redução nas lesões no primeiro grupo, aproximadamente 66% no segundo grupo e pouco mais de 12% no último grupo.

Posteriormente, a avaliação histológica mostrou resultados semelhantes. Os efeitos observados sugerem que o licopeno pode ser utilizado de forma eficaz no tratamento da leucoplasia oral. No entanto, mais estudos são necessários.

Estudos clínicos preliminares em humanos mostraram os potenciais efeitos terapêuticos do licopeno em lesões pré-malignas.

Além disso, evidências acumuladas de estudos epidemiológicos e experimentos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o licopeno é um agente anticancerígeno promissor para cancro bucal.

No entanto, ainda existem problemas. Primeiro, em estudos epidemiológicos e prospectivos de curto prazo, não está claro que reduções aparentes no risco de doença resultem da ingestão de licopeno sozinho ou tomate. Em segundo lugar, os dados experimentais permanecem limitados para compreender os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos do licopeno nestas patologias. Finalmente, o número de estudos epidemiológicos em andamento e o tamanho de sua amostra são muito pequenos para apoiar fortemente a associação entre o licopeno e a redução do risco de patologia oral. Estudos mais mecanísticos e estudos epidemiológicos rigorosamente desenhados ainda são necessários (Lu R 2011).

2.2.5. β -caroteno

Molécula normalmente encontrada em cenouras, laranja ou amarelas, precursora da vitamina A. Única efeito indesejável: cor laranja da pele em caso de consumo excessivo (que se torna normal após a interrupção do consumo). Também pode originar cefaleias e dores musculares.

Uma ajuda para a prevenção da leucoplasia oral (e possivelmente do cancro bucal) pode ser obtida pelo consumo de betacarotenos, provavelmente por causa de sua ação antioxidante, pela ligação a moléculas de oxigênio instáveis e, portanto, pela prevenção do aparecimento de radicais livres.

Pode-se esperar uma remissão de 4 a 54% das leucoplasias quando os betacarotenos são administrados em doses orais de 20 a 90 mg / dia por um período de 3 a 12 meses (Ribeiro AS 2010).

2.2.6. Talidomida

A talidomida foi introduzida na década de 1950 como um sedativo. Mais tarde, foi comercializado como uma cura para náuseas e enjoos matinais de mulheres grávidas. Ele foi rapidamente retirado do mercado devido à descoberta de seus efeitos teratogénicos. Desde então, seu uso tem sido adotado em determinadas patologias relacionadas às bases autoimunes ou inflamatórias e ao tratamento do cancro (Jin X 2013).

Mais recentemente, estudos epidemiológicos e clínicos mostraram que certos distúrbios orais, como a estomatite ou a doença de Crohn, e o sarcoma de Kaposi relacionado ao HIV são sensíveis à talidomida. O notável benefício da talidomida na prevenção de malignidade de lesões orais deve ser levado em conta. (Jin X 2013)

Lu e al. Um estudo duplo-cego foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de curto prazo do uso tópico de talidomida no tratamento de LPO. Após um mês de pasta de talidomida a 1%, 24 pacientes (66,7%) estavam completamente curados. Apenas dois pacientes expressaram desconforto durante o tratamento. Concluiu-se que a talidomida se mostrou tão eficaz quanto a dexametasona para o tratamento da LPO erosiva. A administração oral sistêmica da talidomida também é eficaz. (Lu R 2016)

Macario-Barrel et al. avaliaram a utilidade da talidomida em 6 pacientes com LPO erosiva severa, resistente a altas doses de corticosteróides. Após uma avaliação

mais aprofundada, os pesquisadores consideraram que a talidomida é o meio mais eficaz de tratar LPO erosiva resistente a corticosteroides. (Macario-Barrel 2009)

Recentemente, seu efeito anti-carcinogénico tem sido demonstrado no desenvolvimento do cancro bucal através de dados experimentais in vitro e in vivo.

Yang et al. conduziram uma experiência comparando o efeito quimio-preventivo da talidomida em cânceros orais induzidos por hamster. Em comparação com o grupo controlo, a talidomida resultou em uma diminuição significativa na incidência de Carcinoma Epidermóide Cutâneo (CEC) de 57,9% para 11,8%. (Yang 2015)

Evidências de experiências in vitro e in vivo demonstram que a talidomida é um agente potencial para o tratamento do cancro bucal. Até agora, nenhum estudo clínico demonstrou o efeito da talidomida isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos no tratamento do cancro oral.

Não pode ser assegurado que a talidomida tenha um efeito terapêutico no cancro oral porque os dados in vitro não podem ser usados sem estudos em humanos. Mesmo assim, os experimentos nos deram a pista de seu potencial anticancerígeno, o que deve ser levado em conta por mais pesquisadores e confirmado por mais estudos.

No entanto, existem alguns problemas que exigem uma investigação mais aprofundada: primeiro, o número e o tamanho das amostras de ensaios clínicos são atualmente muito pequenos; em segundo lugar, é bem conhecido que o uso da talidomida foi dificultado por seus efeitos teratogénicos. Outros efeitos adversos são sonolência, neuropatia periférica, tontura, neutropénia, constipação e reações de hipersensibilidade. Mais estudos devem ser feitos para conhecer os níveis toleráveis e o tempo de administração. Terceiro, os mecanismos que causam os efeitos terapêuticos da droga, bem como a combinação de drogas para as patologias orais discutidas acima, permanecem desconhecidos.

Dados mais experimentais e estudos clínicos são indispensáveis para estudar o papel da talidomida no tratamento de lesões pré-malignas e cancro bucal (Jin X 2016).

2.2.7. Vitaminas

2.2.7.1. Ácido L-ascórbico Vit C ou L-AA

A dose diária recomendada nos Estados Unidos de América (EUA) é atualmente de 100 a 120 mg / dia para adultos e de pelo menos 140 mg / dia para fumadores. O L-AA tem propriedades antioxidantes e reage com superóxidos resultantes de processos metabólicos normais das células. Sua solubilidade em água evita o consumo excessivo, diminuindo a absorção acima de 180 mg / dia; L-AA é, portanto, não tóxico.

A prevalência de leucoplasia oral aumenta drasticamente em L-AA deprimido e fumadores.

A eficácia do L-AA sozinho não está documentada. No entanto, tomar L-AA combinado com Vit-E e beta-caroteno e parar o comportamento de fumar levou à leucoplasia regredindo em 97,5% dos pacientes (Ribeiro AS 2010).

2.2.7.2. Alfa-tocoferol (Vit E ou AT)

AT é a forma mais comum e ativa de vitamina E. A dose diária máxima recomendada é de 10 mg. AT é um antioxidante eficaz em altas doses de oxigénio, protegendo as membranas celulares da peroxidação lipídica.

Estudos avaliando a ação da AT foram realizados com uma dose de 800 UI / dia por 6 a 9 meses. (Ribeiro AS 2010)

2.2.7.3. Ácido retinóico (Vit A ou AR)

O ácido retinóico é o nome geral de todos os compostos naturais e sintéticos com propriedades semelhantes às da Vit A.

Ação: após a penetração citoplasmática, os retinóides são metabolizados e transportados no núcleo, onde passam por vários processos, como produção de queratina, expressão de fatores de crescimento, quinases, oncogénese, apoptose, produção de matriz de colágeno, resposta imune e inflamatória, diferenciação celular e carcinogénese.

Ácido 13-cis Retinóico: este retinóide recomendado para o tratamento de leucoplasias. Ele tem uma alta taxa de remissão de leucoplasia, mas a recorrência significativa após um curto período de parada, bem como os efeitos secundários, também são fatores que limitam seu uso (Ribeiro AS 2010, Neville BW 2002).

2.2.8. Fenretinida (4-HPR)

É um análogo da vitamina A sintetizado desde os anos 60, menos tóxico que outros derivados da Vit A. Sua acumulação é mamária e não hepática. Particularidade: inibe a proliferação celular por induzir a apoptose celular.

Seu uso sistémico em 35 pacientes a 200 mg / dia por 3 meses mostra uma resolução clínica da leucoplasia oral em 12 indivíduos com toxicidade mínima. (Ribeiro AS 2010)

2.2.9. Bleomicina

A bleomicina é um antibiótico citotóxico. Os efeitos adversos mais comuns são reações mucocutâneas: estomatite, alopecia, eritema pruriginoso e vesiculação da pele.

A aplicação tópica diária de uma solução a 0,5% de sulfato de bleomicina em dimetilsulfóxido (DSMO) durante 2 semanas provocará o desaparecimento da placa branca, restando a reepitelização da superfície remanescente em 14 dias. As biópsias mostrarão uma diminuição na displasia e na queratinização.

Uma solução de 1% de DMSO observará uma redução da displasia em 94% dos casos após 15 dias de tratamento (75% de resolução total de displasia). Após uma média de 3,4 anos de seguimento, 31,6% dos casos não apresentaram recidiva das lesões, e 11% dos casos tiveram transformação maligna. (Ribeiro AS 2010)

2.3. Tratamento Cirúrgico

Com taxas de sucesso semelhantes, a remoção da lesão pode ser realizada por ressecção cirúrgica com bisturi, cauterização com eletrocautério, crioterapia ou ressecção a laser. (Neville BW 2002)

O tratamento cirúrgico da leucoplasia continua a ser a escolha preferida de acordo com a maioria dos especialistas; entretanto, a hipótese de que a ressecção de lesões com potencial de transformação maligna (por bisturi, criocirurgia ou laser) poderia prevenir o cancro bucal ainda não foi comprovada. (Lodi G 2008)

2.3.1. Recessão com Bisturi

A excisão de lesões simples permite a remissão da doença aos 5 anos de 64% dos casos. 32% dos pacientes desenvolverão uma lesão persistente recorrente no mesmo local, ou uma extensão da doença para novos locais. (Hamadah O 2009)

Uma biópsia excisional usando um bisturi é recomendada quando a lesão é pequena. (Laskaris G 2000)

Além disso, mesmo que uma biópsia excisional de leucoplasia não seja recomendada na primeira intenção (ou seja, para prevenir uma transformação maligna), ela poderia ter um papel em uma intervenção de segunda linha (isto é, para detetar um cancro muito precoce não detetado durante uma biópsia incisinal) (Lodi G 2008).

Sob anestesia local ou geral (dependendo do tamanho da lesão a ser extirpada e do estado geral do paciente), as lesões são circundadas com tinta e depois extirpadas

com uma margem de 3 a 5 mm sobre a mucosa clinicamente saudável. As lesões gengivais e palatais são removidas com ou sem o periósteo; as lesões nos outros locais são excisadas a uma profundidade de 4 a 5 mm. (Holmstrup P 2006, Saito T 2001)

Às vezes é difícil extrair a lesão sem enxerto ou outros materiais de regeneração. (Ishii J 2003)

2.3.2. Eletrocauterização

A desvantagem do eletrotomo é que ele leva a uma contração do tecido que, à medida que a operação progride, remove uma precisão que é teoricamente indispensável para a completa excisão da lesão. Além disso, a eletrocoagulação causa danos aos tecidos subjacentes, resultando em dor pós-operatória, edema e cicatrização severa. (Ishii J 2003)

2.3.3. Lasers

2.3.3.1. Características

Um raio laser difere da luz branca por ser coerente. Uma alta densidade de potência é produzida quando o feixe de laser é focado por lentes devido às suas propriedades que impedem que ele divida ou interfira. Desde o primeiro uso de um laser Ruby para tratar problemas dermatológicos, vários tipos de feixes de laser foram desenvolvidos, com muitas aplicações clínicas em várias especialidades. (Ishii J 2003)

2.3.3.2. Spray, excisão

O tratamento da leucoplasia oral por laser é realizado com várias técnicas de pulverização e excisão.

A técnica é escolhida de acordo com a localização e extensão da lesão. Excisão: usado com o laser de CO2 ou o laser KTP em leucoplasias localizadas em um sítio de epitélio não queratinizado, porque o risco de transformação maligna é alto. Uma reconfirmação da aparência histopatológica deve ser feita após a operação.

Os feixes de laser são aplicados em modo sem contato, com uma potência de saída entre 15 e 20 Watts para o laser de CO₂ e uma potência de 10 Watts para o laser KTP. (Ishii J 2003)

A regra é deixar as bordas da ferida sem lacre após uma técnica de excisão.

Spray: usado com laser de CO₂ ou laser Nd: YAG em pacientes com leucoplasia completa ou leucoplasia no palato duro ou na gengiva. De fato, nenhuma recuperação da lesão é necessária após o uso desta técnica.

A técnica de spray também é recomendada para casos de leucoplasia homogênea na mucosa mastigatória, por não apresentar alta taxa de transformação maligna.

Os feixes de laser são aplicados em modo sem contato, com uma potência de 10 Watts para o laser de CO₂, e uma potência de 12 Watts para o laser Nd: YAG. (Ishii J 2003)

2.3.3.3. Vantagens, desvantagens

As principais vantagens da terapia a laser são: potencial hemostático, permitindo uma manutenção mais fácil do campo cirúrgico e reduzindo a duração da operação. (Ishii J 2003, Lodi G 2008)

Além disso, os pacientes não precisam de nenhum método especial para interromper o sangramento pós-operatório, e as bordas da sutura podem ser deixadas sem cicatrização (Ishii J 2003); potencial para baixa contração de tecido e discreta cicatriz no pós-operatório (Lodi G 2008); a baixa contração tecidual permite a excisão precisa das lesões.

Além disso, a baixa presença de miofibroblastos após a cirurgia a laser, normalmente localizada na base da ferida e suspeita de estar na origem da contração da ferida, provavelmente resultará em contração tecidual menos significativa após a cirurgia. operatório e, portanto, melhor cicatrização. (Ishii J 2003)

Assim, lesões maiores podem ser mais facilmente tratadas.

Além disso, a terapia a laser permite: uma redução da dor pós-operatória (Lodi G 2008), uma vez que o dano colateral ao tecido é mínimo, e que as terminações nervosas estão fechadas.

Redução do edema pós-operatório; redução da inflamação periférica pós-operatória. Uma diminuição no risco de infecção. Selagem de vasos sanguíneos e linfáticos diminui o risco de disseminação celular neoplásico no tratamento de tumores malignos (Ishii J 2003).

O uso de lasers para o tratamento de leucoplasias orais permite um melhor controle em comparação com outras modalidades de tratamento. (Chandu A 2005)

No entanto o tratamento deve ser precedido pela confirmação histopatológica da natureza da lesão; feridas podem levar mais tempo para se re-epitelizar do que após a cirurgia de excisão um bisturi;

Pequenos granulomas podem complicar a cicatrização; a confirmação histopatológica da natureza da lesão extirpada não é possível se uma técnica ablação foi usada (Ishii J 2003, Lodi G 2008); óculos de precaução são necessários para os operadores e para o paciente, para evitar que o feixe não danifique as retinas. (Ishii J 2003)

2.3.3.4. Laser de CO₂

O laser de CO₂ gera uma energia no comprimento de onda de 10,6 µm. O feixe é aplicado sem contato, e é quase completamente absorvido pela água.

A energia absorvida causa a vaporização dos líquidos intra e extracelulares e a destruição das membranas celulares. Supõe-se que o dano aos tecidos circundantes é mínimo.

O feixe de luz concentrado de um laser de CO₂ é absorvido por uma camada de células com cerca de 250 µm de espessura no epitélio lingual do rato. Os tecidos irradiados mostraram sinais óbvios de dano bioquímico e ultraestrutural; a zona de dano

devido ao laser de CO₂ estava entre 250 e 500 µm (800 µm max) com uma potência entre 1 e 5 Watts. (Ishii J 2003, Lim B 2010)

O laser de CO₂ produz um dano térmico mínimo ao tecido subjacente. Alterações histológicas na mucosa bucal mostram que a remoção efetiva da mucosa epitelial por pulverização é realizada sistematicamente com o laser de CO₂, e o tecido ósseo subjacente não é danificado. O laser de CO₂ é mais adequado para lesões extensas porque seu local é mais amplo e funciona em modo contínuo. É geralmente usado para pulverização epitelial de pacientes com leucoplasia completa ou gengival sem displasia grave. (Ishii J 2003)

Seu modo de uso também pode ser feito com uma potência de saída de 15 a 20 W. O feixe de laser é concentrado em 1 mm e é aplicado na lesão com uma margem de 3 mm. (Lim B 2010, Van der Hem PS 2005)

Para dor pós-operatória, são prescritos colutórios a base de clorexidina a 0,1%, bem como paracetamol. A cicatrização é feita pela epitelização, que começa na borda da lesão tratada e se espalha centripeta. A cura é normalmente completa em 4 semanas. (Van der Hem PS 2005)

O uso do laser de CO₂ tornou-se um pilar do tratamento da leucoplasia oral, porque esse tratamento é eficiente e não é muito mórbido. É o primeiro tratamento conservador usado para tratar lesões orais pré-cancerosas (Chandu A 2005)

Vantagens: os efeitos do laser de CO₂ são imediatamente visíveis durante o tratamento; a profundidade do tratamento é, portanto, perfeitamente controlada, especialmente se a cirurgia é realizada usando um microscópio. (Van der Hem PS 2005)

Desvantagens: Lesão pulverizada não está disponível para análise anatomopatológica; assim, a investigação da lesão é limitada a pequenas biópsias incisionais realizadas antes da cirurgia a laser. Para lesões extensas, várias biópsias são recomendadas (Van der Hem PS 2005)

2.3.3.5. Laser de neodímio ítrio-alumínio-granada (Nd: YAG)

Usado desde 1973, o laser Nd: YAG, com um comprimento de onda de 1064nm, pode atingir uma profundidade de 4mm sob a pele. (Ishii J 2003)

É usado desde 1986 para tratar lesões de fotocoagulação da cavidade oral. (Tewari M 2007)

Seu poder de uso varia de 1 a 60 Watts. Pode ser usado: no modo de contato, permitindo a excisão; seu poder é definido em torno de 15 Watts. (Vivek V 2008)

No modo sem contato, permitindo a coagulação (Ishii J 2003); a potência é definida entre 30 e 50 Watts. (Tewari M 2007)

As vantagens são sua disponibilidade, sua facilidade de aplicação, a possibilidade de usá-lo no consultório sob anestesia local; a capacidade de tratar lesões extensas em uma sessão, a possibilidade de ter um controle rigoroso da energia enviada em zonas de difícil acesso. (Vivek V 2008)

Tratamento de excisão:

O poder do laser é fixado em 15 W. A energia total entregue às lesões depende da extensão da lesão. O objetivo é extirpar a lesão de forma superficial, com uma margem de mucosa de aparência clínica saudável. Todas as precauções usuais são tomadas e o paciente é anestesiado localmente. A incisão periférica é feita ao redor da lesão, com margens de aproximadamente 3mm. A profundidade da incisão é visualmente controlada para atingir o nível do tecido conjuntivo.

A lesão é retirada com o laser no modo de contato. Então, o laser é usado nesta região no modo sem contato para permitir a coagulação. Assim, o local de excisão pode curar mais tarde.

Instruções pós-operatórias são dadas ao paciente, antibióticos são prescritos para pacientes imuno-comprometidos e pacientes que desenvolvem edema. Os

medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são prescritos para combater a dor. (Vivek V 2008)

O inchaço pós-operatório é máximo (volume triplicado) 72 horas após a operação e torna-se mínimo após uma semana.

A dor, controlada pelos AINEs, também é máxima de 72 horas após a operação até o fim da semana, depois diminui até ser mínima após 2 semanas.

A cicatrização completa demora cerca de 5 semanas. Em alguns casos de lesões menores que 170mm², a cicatrização foi observada em 3 semanas. A taxa de cura completa, sem cicatriz, sem recorrência aos 3 anos é de 90%. (Vivek V 2008)

Tratamento de coagulação:

Este laser permite uma melhor coagulação do que o laser de CO₂, por isso, é preferido para o tratamento de pacientes com hemofilia ou lesões vasculares importantes. (Ishii J 2003)

Além disso, o feixe é fornecido pelas fibras: é, portanto, mais flexível e robusto do que o laser de CO₂, que consiste em um braço articulado e espelhos; pode atingir cavidades corporais e espaços anatómicos fechados. (Tewari M 2007)

No entanto, este laser pode causar danos ao tecido circundante em uma área ampla. A dor pós-operatória é maior que a causada pela cirurgia com laser de CO₂. (Ishii J 2003, Tewari M 2007)

Seu poder penetrante pode causar danos aos nervos pela coagulação térmica, seu uso prolongado na cavidade bucal pode causar problemas na articulação temporomandibular e há um risco aumentado de estenose do óstio da glândula salivar. (Tewari M 2007)

A potência do laser Nd: YAG é entre 30 e 50 Watts, em modo pulsátil (duração da pulsação: 1 segundo). A operação é realizada sob anestesia local. Fibra básica é usada para coagulação do leito tumoral em modo sem contato. Toda a lesão pré-maligna é coagulada de maneira pontual (1 a 2 segundos em cada ponto), em intervalos de 8

mm. A ferida cicatriza por re-epitelização de suas bordas em 3-4 semanas. Os pacientes tomam analgésicos no pós-operatório por 5 dias (tipo paracetamol). A taxa de sucesso do tratamento é de 100%; no entanto, há 22% de recorrências em 5 anos. (Tewari M 2007)

2.3.3.6. Laser de fosfato de potássio-titanil (KTP)

O laser KTP possui um comprimento de onda de 532 nm. É muito mais eficaz para ter hemostasia, porque o seu comprimento de onda está próximo da absorção máxima da hemoglobina e passa através de substâncias claras e água. É, portanto, particularmente utilizado para a coagulação de hemangiomas em cirurgia oral. O comprimento de onda diminuído do laser KTP permite a penetração profunda do tecido e produz uma maior dispersão térmica. A dor pós-operatória após a cirurgia a laser de KTP é maior do que após o laser de CO₂. O sangramento pós-operatório também é mais comum em lesões de língua. (Ishii J 2003, Lim B 2010)

Recorrências aparecem se as pequenas partes forem esquecidas em profundidade durante a excisão. Portanto, é essencial remover a espessura total do epitélio durante a cirurgia a laser. Assim, pode-se pensar que o laser KTP será mais efetivo que o laser de CO₂, devido a sua maior penetração tecidual e seus maiores efeitos nos tecidos circunvizinhos, devido à dispersão térmica. (Lim B 2010)

2.3.3.7. Vigilância

Lesões leucoplasmas sem displasias são frequentemente mantidas, mas a monitorização clínica a cada 6 meses é recomendada para toda a vida devido ao risco de transformação displásica dessas lesões. Biópsias adicionais são recomendadas quando o

paciente não é submetido à cessação do tabagismo, ou quando alterações clínicas indicam um aumento na gravidade da lesão. (Neville BW 2002, Van der Waal I 2010)

2.3.3.8. Recorrências

Como as recorrências de leucoplasia oral são frequentemente comuns, os pacientes devem ser examinados periodicamente e o acompanhamento deve consistir em um exame clínico oral completo, bem como biópsias ocasionais. (Laskaris G 2000)

O acompanhamento a longo prazo do paciente é essencial, pois as recorrências são muito frequentes, havendo também o risco de surgirem novas leucoplasias, principalmente no caso de leucoplasia verruciforme e leucoplasia granular (recidiva de 83%, tratamentos adicionais necessários). (Neville BW 2002)

A eliminação ou redução do tamanho da lesão não é um indicador aceitável da eficiência do tratamento, devido a numerosas recidivas (que podem ser de 30%, no mesmo local ou no nível de outro local da mucosa oral). (Lodi G 2008)

O novo epitélio que migra da periferia para cobrir a ferida pode vir de um sítio mucoso potencialmente instável, o que poderia explicar por que novas manchas de leucoplasia se desenvolvem adjacentes às margens de locais previamente tratados. (Ishii J 2003)

2.3.3.9. Risco de transformação maligna

A taxa de transformação maligna varia de acordo com a localização, características clínicas, grau de displasia, fatores etiológicos. (Ishii J 2003)

O limite superior da taxa de transformação maligna anual de leucoplasias orais é improvável que exceda 1%. (Lodi G 2008)

Mas, em um estudo retrospectivo de 409 indivíduos com leucoplasia oral (9 dos quais foram classificados como graves), a taxa de transformação maligna observada foi de 12,7% (52 pacientes). (Lan AX 2009)

O estudo de Vladimirov não conseguiu estabelecer uma diferença significativa de transformação maligna em pacientes que pararam de fumar após o tratamento cirúrgico em comparação com aqueles que continuam. (Vladimirov BS 2009)

3. Conclusão

A leucoplasia oral, um distúrbio com potencial de transformação maligna, é uma doença geralmente benigna que, infelizmente, às vezes pode evoluir para carcinoma espinocelular e morte do paciente. Portanto, é imprescindível que o diagnóstico de leucoplasia oral seja realizado nos estágios iniciais dessa lesão pré-cancerosa, a fim de se iniciar a terapêutica o mais cedo possível, de maneira adequada. Qualquer que seja o plano de tratamento decidido (sem intervenção e controle, tratamento não cirúrgico, tratamento cirúrgico), a eliminação dos fatores de risco deve ser recomendada; é o método mais eficaz de esperar que a leucoplasia tratada sem tratamento desapareça, e isso aumenta muito a probabilidade de sucesso ao realizar uma intervenção cirúrgica no nível dessa lesão.

No entanto, o aparente sucesso de um tratamento dessa doença deve ser imperativamente seguido pelo paciente a longo prazo. Novas ocorrências de leucoplasia oral podem ocorrer em outros locais orais, a recorrência ainda é possível e o câncer de células escamosas ainda pode se desenvolver. Nesses casos, a intervenção precoce ainda é a prevenção mais eficaz contra o risco mórbido e fatal desse tipo de lesão pré-cancerosa.

Bibliografia

- Atkinson JC, Harvey KE, Domingo DL, Trujillo MI, Guadagnini JP, Gollins S, Giri N, Hart TC, Alter BP. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita., *Oral Dis.* 2008 Jul ;14(5) :419-27. #PMID : 18938267
- Ben Slama L. Affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale : nomenclature et classification., *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2010 Sep ;111(4) :208-12. Epub 2010 Aug 23. #PMID : 20739038
- Chandu A, Smith AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches : outcomes and factors affecting recurrence., *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun ;34(4) :396-400. Epub 2005 Jan 24. #PMID : 16053849
- Chatterjee S, Dhar S, Sengupta B, Ghosh A, De M, Roy S, Raychowdhury R, Chakrabarti S. Cytogenetic monitoring in human oral cancers and other oral pathology : the micronucleus test in exfoliated buccal cells., *Toxicol Mech Methods.* 2009 Sep;19(6-7) :427-33. #PMID 19778244
- Demko CA, Sawyer D, Slivka M, Smith D, Wotman S. Prevalence of oral lesions in the dental office., *Gen Dent.* 2009 Sep-Oct ;57(5) :504-9. #PMID : 19903642
- Green B, Cobb ARM, Hopper C. Photodynamic therapy in the management of lesions of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Dec 2];51(4):283–7
- Gupta S, Jawanda MK, Arora V, Mehta N, Yadav V. Role of Lycopene in preventing Oral diseases as a nonsurgical aid of treatment. 2015 Aug 5;6:70. doi: 10.4103/2008-7802.162311. PMID: 26330986

Hamadah O, Goodson ML, Thomson PJ. Clinicopathological behaviour of multiple oral dysplastic lesions compared with that of single lesions., Br J Oral Maxillofac Surg. 2009 Oct 1. [Epub ahead of print] #PMID : 19800717

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions : is a biopsy reliable ?, J Oral Pathol Med. 2007 May ;36(5) :262-6. #PMID : 17448135

http://fr.medicine-worlds.com/stovr0_lejkoplakiya-polosti-rta.htm

<https://www.dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/ce110/lesions-de-surface-blanches>

<https://solution-candidose.info/les-symptomes-de-la-candidose-buccale/>

Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia., Oral Oncol. 2003 Dec ;39(8) :759-69. #PMID : 13679199

Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Mosse CA, Akram S, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. Lasers Surg Med [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Jan 26];43(3):192–9

Jin X, Lu S, Xing X, Wang L, Mu D, He M, et al. Thalidomide: features and potential significance in oral precancerous conditions and oral cancer. J Oral Pathol Med [Internet]. 2013 May [cited 2016 Jan 26];42(5):355–62

Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Jan 26];9(2):148–55

Laskaris G. How to treat oral leucoplakia., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000 Nov ;14(6) :446-7. #PMID : 11444265

- Lan AX, Guan XB, Sun Z. [Analysis of risk factors for carcinogenesis of oral leukoplakia], *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009 Jun ;44(6) :327-31. #PMID : 19953947
- Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders : evidence and critique., *J Oral Pathol Med*. 2008 Feb ;37(2) :63-9. #PMID : 18197849
- Lim B, Smith A, Chandu A. Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers : a comparison., *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar ;68(3) :597-601. #PMID : 20171477
- Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, et al. Lycopene: features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2011 May [cited 2016 Mar 21];40(5):361–8
- Nagao T, Ikeda N, Warnakulasuriya S, Fukano H, Yuasa H, Yano M, et al. Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol*. 2000;36:466–70.
- Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E. *Oral & Maxillofacial Pathology*, second edition, saunders, 2002, p. 337-45
- Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E. *Oral & Maxillofacial Pathology*, third edition, saunders, 2008, p. 337-45
- Neville BW, Day T a. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2002;52(4):195–215
- Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence : a systematic review., *Oral Oncol*. 2003 Dec ;39(8) :770-80. #PMID : 13679200
- Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolińska E, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 Jan 26];11(1):34–40.

- Raju Ragavendra T, Rammanohar M, Sowmya K. Morphometric computer-assisted image analysis of oral epithelial cells in normal epithelium and leukoplakia., *J Oral Pathol Med*. 2010 Feb ;39(2) :149-54 #PMID : 20070484
- Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia., *Int J Dent*. 2010 ;2010 :186018. Epub 2010 Feb 23. #PMID : 20339486
- Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Fukuda H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia : with respect to treatment modality. , *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb ;30(1) :49-53. #PMID : 11289621
- Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2004;40:591–6
- Tewari M, Rai P, Singh GB, Kumar M, Shukla HS. Long-term follow-up results of Nd : YAG laser treatment of premalignant and malignant (Stage I) squamous cell carcinoma of the oral cavity., *J Surg Oncol*. 2007 Mar 15 ;95(4) :281-5. #PMID : 17326123
- Thomson PJ, Hamadah O. Cancerisation within the oral cavity : the use of ' old mapping biopsies' in clinical management., *Oral Oncol*. 2007 Jan ;43(1) :20-6. #PMID : 16757199
- Van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia : a 25 year follow up. , *Oral Oncol*. 2005 Jan ;41(1) :31-7. #PMID : 15598583
- Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management., *Oral Oncol*. 2009 Apr- May ;45(4-5) :317-23. #PMID : 18674954

- Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management., *Oral Oncol.* 2010 Mar 20,. doi :10.1016/j.oraloncology.2010.02.016 #PMID : 20308005
- Vladimirov BS, Schiodt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions., *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Nov ;38(11) :1188-93. #PMID : 19640683
- Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK. Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium :yttrium aluminum garnet (Nd :YAG) laser surgery., *Lasers Med Sci.* 2008 Oct ;23(4) :375-9. Epub 2007 Oct 27. #PMID : 17965908
- Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MIA, Ahmed A, Warnakulasuriya S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Dec 10];12(1):150–9.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2007 Nov [cited 2016 Mar 9];36(10):575–80.
- Yang YH, Ho PS, Lu HM, Huang IY, Chen CH. Comparing dose-response measurements of oral habits on oral leukoplakia and oral submucous brosis from a community screening program., *J Oral Pathol Med.* 2010 Apr ;39(4) :306-12 #PMID : 20149061
- Yu C-H, Lin H-P, Cheng S-J, Sun A, Chen H-M. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *J Formos Med Assoc .* 2014 May; 113(5):272–7.
- Yu CH, Chen HM, Chang CC, Hung HY, Hsiao CK, Chiang CP. Cotton-swab cryotherapy for oral leukoplakia., *Head Neck.* 2009 Aug ;31(8) :983-8. #PMID : 19283844

Yu CH, Lin HP, Chen HM, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light., *Lasers Surg Med.* 2009 Nov ;41(9):628-33. #PMID : 19816916

Zancope E, Costa NL, Junqueira-Kipnis AP, Valadares MC, Silva TA, Leles CR, Mendonça EF, Batista AC. Differential infiltration of CD8+ and NK cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma., *J Oral Pathol Med.* 2010 Feb ;39(2):162-7. #PMID : 19754647